ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

N° 136

COMITÉ D'EXPERTS DU VACCIN ANTIAMARIL

Premier rapport

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

1957

COMITÉ D'EXPERTS DU VACCIN ANTIAMARIL

Première session

Genève, 8-13 avril 1957

Membres :

Dr R. I. Díaz, Médico Jefe de la División de Fiebre Amarilla y Peste, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas, Venezuela

Dr A. Gast-Galvis, Directeur, Instituto Carlos Finlay, Bogotá, Colombie, (*Vice-Président*)

Dr J. Laigret, Professeur d'Hygiène et de Bactériologie à la Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg, Strasbourg, France (*Rapporteur*)

Dr P. Lépine, Chef du Service des Virus, Institut Pasteur, Paris, France (*Président*)

Dr F. N. Macnamara, Director, West African Council for Medical Research Laboratories, Yaba, Lagos, Nigeria (*Rapporteur*)

Dr K. C. Smithburn, The Rockefeller Foundation, Johannesbourg, Union Sud-Africaine

Secrétariat :

Dr G. Löfström, Chef de la Section des Méthodes des Laboratoires de Santé publique, OMS (*Secrétaire*)

Dr W. Aeg. Timmerman, Directeur de la Division des Substances thérapeutiques, OMS

Ce rapport a paru primitivement sous forme de document polycopié (WHO/YFV/14), en date du 15 avril 1957.

IMPRIMÉ EN SUISSE

Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn. 1957, **136**

COMITÉ D'EXPERTS DU VACCIN ANTIAMARIL

Premier rapport *

Une réunion du Comité d'experts du Vaccin antiamaril s'est tenue à Genève du 8 au 13 avril 1957.

La réunion a été ouverte par le Dr M. G. Candau, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé. Dans son discours d'introduction, le Dr Candau a souligné l'intérêt que l'OMS a montré, dès sa fondation, pour la vaccination antiamarile, étant donné que la vaccination antiamarile est une des mesures sanctionnées par la législation sanitaire internationale. Il a indiqué qu'à cette réunion les experts auront à considérer le vaccin antiamaril du point de vue technique comme du point de vue de sa production et de son contrôle et il a donné un court résumé des problèmes qui demandent à être envisagés immédiatement.

Le Dr P. Lépine a été élu Président, le Dr A. Gast-Galvis Vice-Président et le Dr J. Laigret ainsi que le Dr F. N. Macnamara Rapporteurs.

L'ordre du jour provisoire a été discuté et adopté.

1. REVISION DES SPÉCIFICATIONS MINIMUMS DU VACCIN ANTIAMARIL

Le Comité a noté que les Normes de l'UNRRA pour la fabrication et le contrôle du vaccin antiamaril ont été appliquées depuis 1945 et que, bien que ces normes aient été très utiles, il est nécessaire maintenant de les reviser, pour les raisons suivantes :

---

* Au cours de sa vingtième session, le Conseil exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil exécutif

1. PREND ACTE du premier rapport du Comité d'experts du Vaccin antiamaril ;
2. REMERCIE les membres du Comité du travail qu'ils ont accompli ; et
3. AUTORISE la publication du rapport.

(Résolution EB20.R12, *Actes off. Org. mond. Santé*, 1957, **80**, 4)

1) les normes comportaient des détails techniques de fabrication du vaccin tels que les fabricants désireux de créer d'autres méthodes de production se trouvaient empêchés de le faire ;

2) les normes ne faisaient aucune mention de l'emploi du vaccin antiamaril par scarification cutanée ;

3) le besoin se faisait sentir de décrire avec plus de précision certaines épreuves d'efficacité et d'innocuité, de façon à obtenir une plus grande uniformité d'exécution de la part des travailleurs des laboratoires ;

4) un vaccin non satisfaisant pouvait, par suite des variations dues au hasard de la fréquence de l'encéphalite chez les animaux d'épreuve, passer les épreuves d'innocuité dans un pourcentage de cas considéré comme non justifiable ;

Le Comité a été d'accord pour estimer que les recommandations relatives aux spécifications minimums du vaccin antiamaril doivent répondre aux principes suivants :

1) Les spécifications minimums doivent, tout en remplissant leur but, imposer aussi peu de restrictions que possible aux fabricants de vaccin qui voudraient améliorer et perfectionner leurs produits.

2) Les spécifications minimums relatives au vaccin antiamaril applicables en cas de voyages internationaux doivent être décrites à part des spécifications minimums servant à établir la sécurité du vaccin vis-à-vis des sujets vaccinés.

3) Ces recommandations doivent autant que possible suivre un modèle d'après lequel puissent être établies d'autres recommandations pour d'autres vaccins.

Tout en recommandant que les spécifications minimums pour le vaccin antiamaril qui sont décrites dans l'Annexe 1 (page 12) remplacent les Normes de l'UNRRA, le Comité se rend compte qu'il est impossible de formuler des recommandations de spécifications susceptibles de s'appliquer à des types de vaccin qui n'existent pas encore, ceci particulièrement en ce qui concerne les tests de sécurité. C'est pourquoi il a exprimé l'espoir qu'au cas où serait produit un nouveau type de vaccin qui se montrerait satisfaisant à l'épreuve, il soit envisagé de procéder aussitôt que possible à une modification des spécifications minimums de façon à les adapter à ce vaccin.

Le Comité a noté que la Partie III des recommandations n'était pas autre chose qu'un guide destiné aux fabricants de vaccin ainsi qu'aux autorités qui ont pour mission d'approuver un vaccin valable pour les mesures de quarantaine internationale.

2. ENTRETIEN DE LA SOUCHE 17D

Les propriétés idéales d'un virus de semence (*seed-lot virus*) diffèrent de celles d'un vaccin : le premier, bien que n'ayant pas nécessairement par lui-même un titre élevé, doit être capable de multiplication à un titre élevé chez l'animal ou dans les tissus à partir desquels est préparé le vaccin final et il doit demeurer stable dans les conditions d'une conservation prolongée, tandis que le second doit être d'une concentration élevée et facile à préparer au moment de l'emploi.

Le Comité a estimé qu'un lot de semence secondaire (*secondary seed lot*) qui a été soumis à la dessiccation peut renfermer une quantité appréciable de virus non viable qui pourrait influencer la croissance du virus dans les tissus de l'hôte servant à la production du vaccin. Néanmoins, il a souligné que des difficultés peuvent facilement survenir lors de la conservation du lot de semence secondaire à l'état congelé, à moins qu'une réfrigération appropriée et bien conduite (au-dessous de —30°C) soit mise en œuvre d'une façon continue.

Tant qu'il n'aura pas été fourni de preuve que les qualités génétiques du virus sont modifiées par les conditions de conservation ou par la dessiccation et bien que de tels traitements puissent réduire le titre de la préparation envisagée, le Comité a considéré qu'il n'y a pas lieu de faire de recommandations en ce qui concerne la conservation des lots de semence secondaire à l'état desséché. Le Comité a souligné toutefois que, si l'on constatait un changement quelconque dans un lot de semence secondaire, que celui-ci ait été ou non desséché, l'ensemble du lot de semence devrait être rejeté.

Cependant, en raison de la durée prolongée de conservation à laquelle peuvent être soumis les lots de semence primaire, le Comité a recommandé que tous les lots de semence primaire soient conservés à l'état desséché.

Bien que le virus 17D puisse être obtenu auprès d'organisations chargées de la conservation des cultures types, il ne faut pas s'attendre à ce que de telles organisations soient en mesure de fournir du virus de semence ayant subi l'ensemble des épreuves de sécurité.

Le Comité a considéré que tout laboratoire fabriquant un vaccin antiamaril doit être capable d'effectuer des épreuves de sécurité sur ses propres lots de semence, tout en reconnaissant que des avantages considérables peuvent être tirés de l'existence d'un laboratoire central capable de fournir ces lots de semence en quantité suffisante. Un tel laboratoire pourrait soumettre le virus de semence à des épreuves de sécurité présentant une plus grande précision et garantir ainsi que les lots de semence répondraient aux meilleurs types possibles. Les recherches concernant les différents aspects de

la production du vaccin antiamaril pourraient, dans ces conditions, être plus facilement centralisées.

Le Comité a considéré que la création d'un tel laboratoire mérite une attention toute particulière.

3. VACCIN ANTIAMARIL ADMINISTRÉ PAR SCARIFICATION CUTANÉE

Un vaccin par scarification cutanée a été employé dans les territoires français de l'Afrique sur une large échelle et avec un tel succès que pratiquement, à l'heure actuelle, aucun cas de fièvre jaune n'y est observé. Cependant, du fait de la présence de la fièvre jaune chez les animaux sauvages, l'éradication complète du virus n'est pas possible, en sorte que le renouvellement de la vaccination de la population reste pour longtemps encore une nécessité. Il y a donc lieu de souligner l'intérêt que présente un vaccin efficace et bon marché. Un vaccin peu coûteux peut être préparé par culture du virus dans le cerveau de la souris, soit avec la souche de Dakar, soit avec la souche 17D. En raison des différences, à vrai dire légères, qui existent dans la valeur antigénique des deux souches, et des complications diverses que ces souches peuvent occasionner, le Comité a considéré que le choix de la souche à employer doit être laissé à l'autorité locale, compte tenu de la fréquence locale de la fièvre jaune et de la morbidité qui en résulte.

Le Comité a considéré que la vaccination de masse, pratiquée avec des vaccins faits de l'une ou de l'autre des souches vaccinantes, est préférable à l'abstention ; il a souligné qu'un vaccin, qui donnerait seulement un taux d'immunisation d'environ 80 %, présenterait un avantage considérable déjà, pour prévenir la diffusion épidémique de la fièvre jaune.

En vue d'obtenir un taux d'immunité aussi élevé que possible, après la vaccination par scarification avec le vaccin 17D, le Comité a recommandé que le titre de la souche du vaccin 17D soit aussi élevé que possible.

Le Comité a été d'avis que, autant qu'il peut raisonnablement se faire, le vaccin administré par scarification cutanée doit subir les mêmes épreuves de sécurité que le vaccin administré par injection sous-cutanée.

Bien que la vaccination par scarification puisse être une opération moins onéreuse que la vaccination sous-cutanée, et qu'elle puisse être confiée à des auxiliaires médicaux, il est nécessaire qu'elle soit surveillée par un personnel médical qualifié.

Le Comité a reconnu qu'en dépit des complications encéphalitiques que l'on sait pouvoir être consécutives à la vaccination antivariolique, ou

antiamarile, il n'existe pas de preuve suffisante pour déterminer si ces deux vaccinations peuvent avoir, l'une sur l'autre, une action synergique ou antagoniste. C'est pourquoi le Comité a considéré qu'il n'est pas possible de condamner, sans autre preuve, la vaccination combinée antiamarile et antivariolique, compte tenu des avantages que peut présenter une telle pratique.

4. ÉPREUVE DE SÉROPROTECTION ANTIAMARILE DE LA SOURIS

Il est important que les résultats d'une épreuve de séroprotection antiamarile pratiquée dans un laboratoire puissent être comparés avec les résultats obtenus par d'autres méthodes dans d'autres laboratoires.

L'épreuve de séroprotection peut être utilisée à plusieurs fins, dont certaines exigent une technique spécialement sensible. Le Comité a estimé toutefois que la technique à employer pour les enquêtes sérologiques doit être rigoureuse afin que les résultats présentent les garanties nécessaires de certitude.

Le Comité a estimé qu'il était désirable d'adopter une épreuve de séroprotection de référence ; il a recommandé, dans ce but, les techniques décrites à l'Annexe 2 (page 20). De l'avis du Comité, cette épreuve, du fait que ses résultats risquent moins que ceux d'autres méthodes d'être influencés par des facteurs divers, est utilisable pour les enquêtes sérologiques portant sur les sérums des primates et également comme méthode de référence.

Le Comité a recommandé qu'il soit demandé à l'OMS d'étudier l'adoption d'un immun-sérum antiamaril de singe comme préparation internationale de référence. Le Comité a considéré en outre qu'il serait utile de disposer d'un sérum ou d'un mélange de sérum humain non immun contre la fièvre jaune, pour servir de référence. Le Comité a recommandé que, dans la mesure du possible, ces deux sérums de référence soient également reconnus non immuns contre tous les virus appartenant au groupe B des encéphalites transmises par les arthropodes.

Le Comité a recommandé ensuite que, pour commencer, une souche de virus répondant à la description donnée dans l'Annexe 2 (page 20) soit mise à la disposition des laboratoires désirant l'employer pour normaliser leurs épreuves de protection.

Le Comité a reconnu que l'épreuve de séroprotection de la souris était plus spécifique que les autres épreuves sérologiques pour la mise en évidence des anticorps antiamarils. Néanmoins, il a considéré que, dans de rares exceptions, les sérums de personnes qui ont été infectées avec des virus

apparentés peuvent, surtout si l'infection est récente, neutraliser suffisamment le virus amaril pour qu'on les juge « positifs » d'après l'épreuve de séroprotection. C'est pourquoi, le Comité a recommandé que, lorsque l'épreuve est appliquée à des enquêtes sérologiques, il soit employé 100 DL_{50} souris environ par épreuve (voir Annexe 2, page 22).

L'infection, par un virus apparenté, d'une personne déjà immunisée contre la fièvre jaune peut engendrer une élévation marquée du taux des anticorps antiamarils dans son sérum. Le diagnostic de fièvre jaune par la mise en évidence dans le sérum d'une élévation des anticorps antiamarils ne doit pas être fait sans autres éléments de confirmation. Si cependant un premier échantillon de sérum, prélevé dans la phase aiguë de la maladie, s'est montré nettement négatif et qu'un second, prélevé pendant la convalescence, est nettement positif, le diagnostic de fièvre jaune est justifié. Le Comité a souligné que, en face d'un malade suspect de fièvre jaune, tous les efforts doivent être faits pour obtenir un échantillon de sérum à la phase aiguë de la maladie, aussi tôt que possible après le début de celle-ci.

Le Comité a recommandé de poursuivre les recherches entreprises sur les anticorps responsables de réactions sérologiques croisées avec le virus de la fièvre jaune, et de mettre au point des méthodes permettant de distinguer et d'éliminer de pareilles réactions sérologiques croisées.

5. ENCÉPHALITE CONSÉCUTIVE A LA VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

Des encéphalites consécutives à la vaccination antiamarile ont été observées dans les Amériques, en Europe et en Afrique. Leur fréquence est jusqu'à présent négligeable dans les pays d'Amérique du Sud où le vaccin 17D est appliqué par voie sous-cutanée à des sujets de tous âges et des deux sexes. En Europe et en Afrique, un nombre faible, mais néanmoins significatif, de cas continuent de se produire ; ces cas ont été signalés aussi bien à la suite de la vaccination avec la souche 17D qu'à la suite de l'emploi de la souche entretenue dans le cerveau de la souris.

Il n'y a pas de raison de douter que les cas d'encéphalite peuvent être consécutifs à la vaccination effectuée aussi bien avec les cerveaux des souris qu'avec la souche 17D. Le Comité a estimé qu'il ne pouvait être satisfait de l'explication donnée suivant laquelle ces épisodes encéphalitiques seraient dus dans tous les cas à l'incidence fortuite d'encéphalites d'autres causes épidémiologiques. On a noté que l'apparition de 5 cas d'encéphalite sur 1800 enfants vaccinés avec le vaccin 17D en France en 1952 et 1953 avait une probabilité d'être due au hasard, inférieure à $1{,}28 \times 10^{-7}$.

Le Comité a noté que les cas d'encéphalite ont tendance à se présenter groupés tantôt dans l'espace, tantôt dans le temps. Le groupement des cas, dans la plupart des circonstances, n'apparaît pas être spécifiquement en relation avec les lots de vaccin, mais il semble lié à des causes inconnues. C'est pourquoi le Comité a souligné la nécessité d'entreprendre des recherches pour élucider la question des facteurs qui font qu'une personne risque plus qu'une autre de présenter une encéphalite. Le Comité a noté qu'un des facteurs les plus importants était l'âge des personnes vaccinées et il a observé que la majorité des cas d'encéphalite apparaissaient chez les enfants âgés de moins d'un an. C'est pourquoi il a recommandé de rechercher des méthodes pratiques, autres que la vaccination, pour protéger les enfants contre la fièvre jaune, ceci particulièrement dans les régions où des cas d'encéphalite postvaccinale ont été observés. Le besoin est encore plus grand d'une méthode pour protéger, ne serait-ce que temporairement, un nourrisson devant accomplir un voyage international. En attendant, le Comité a estimé qu'en aucun cas la dose de vaccin inoculée à un enfant ne doit être inférieure à celle qu'on inocule aux adultes.

6. RECOMMANDATIONS

En conclusion, le Comité a désiré souligner l'importance des vaccinations de masse dans la lutte contre la fièvre jaune, à la fois pour protéger les individus et pour prévenir la diffusion de la maladie par les voyages internationaux. Il a rédigé les recommandations suivantes dans l'espoir qu'elles contribueront à accroître l'emploi et l'efficacité de la vaccination antiamarile.

Le Comité a recommandé :

1. que les spécifications minimums du vaccin antiamaril décrites dans l'Annexe 1 soient substituées aux Normes de l'UNRRA pour la fabrication et le contrôle du vaccin antiamaril ;

2. que les organismes qualifiés de l'OMS soient priés :

a) d'étudier les recommandations sur les spécifications minimums et de faire, à leur tour, s'ils l'estiment nécessaire, des recommandations pour leur modification ;

b) de faire mettre à la disposition des utilisateurs un immun-sérum antiamaril de référence, tel qu'il est spécifié dans l'Annexe 2 ;

c) de faire mettre également à la disposition des utilisateurs un sérum de référence non immun contre le virus amaril, tel qu'il est spécifié dans l'Annexe 2 ;

3. que l'OMS soit priée d'étudier la possibilité de désigner un laboratoire qui entreprendrait des recherches sur les différents aspects du problème de la fièvre jaune et de la vaccination antiamarile, et qui pourrait fournir aux fabricants les lots de semence de vaccin ;

4. qu'une épreuve normalisée de neutralisation du virus de la fièvre jaune soit adoptée en vue de permettre la comparaison des résultats obtenus en différents laboratoires ;

5. que des recherches soient poursuivies, entre autres, sur :

a) l'utilité de normaliser l'âge des singes employés dans les épreuves d'innocuité du vaccin antiamaril ;

b) l'emploi de singes autres que *Macaca mulatta* (*Macacus rhesus*) pour les épreuves d'innocuité ;

c) les effets de la dessiccation et des diverses conditions de stockage à l'égard des caractéristiques et des propriétés génétiques du virus amaril modifié servant à la vaccination ;

d) la courbe de croissance et l'homogénéité génétique des souches 17D et neurotrope française en vue de déterminer les moyens d'obtenir des préparations renfermant le maximum de virus actif et le minimum de virus inactif ;

e) les méthodes pratiques de protection des nourrissons contre l'infection amarile, autres que la vaccination ;

f) les facteurs qui rendent une personne plus sujette qu'une autre à contracter une encéphalite après la vaccination antiamarile ;

g) les encéphalites consécutives à la vaccination antiamarile et spécialement leurs séquelles éloignées ;

h) la fréquence et les caractères des anticorps qui présentent, avec le virus amaril, des réactions croisées, et l'obtention de méthodes permettant de déceler ou d'éliminer ces réactions croisées ;

6. que l'OMS soit priée de promouvoir l'échange régulier de rapports et d'informations entre les laboratoires spécialisés dans les recherches sur la fièvre jaune.

Annexe 1

RECOMMANDATIONS PROPOSÉES CONCERNANT LES SPÉCIFICATIONS MINIMUMS POUR LE VACCIN ANTIAMARIL

Définitions employées dans le présent document

Pulpe d'embryon désigne les embryons et/ou les jus d'embryons après récolte et broyage avec ou sans centrifugation, mais sans addition d'un diluant.

Vaccin désigne le produit prêt à être distribué à partir du lieu de fabrication.

Vaccin préparé désigne le vaccin prêt à être administré.

Immun. Cet adjectif s'applique à toute personne ou animal dont le sérum conférera la protection complète dans une épreuve de protection de la souris contre la fièvre jaune.[1]

Non immun. Cet adjectif s'applique à toute personne ou animal dont le sérum ne conférera aucune protection dans une épreuve de protection de la souris contre la fièvre jaune.[1]

DL_{50} *souris.* Quantité de virus qui, après avoir été inoculée par voie intracérébrale de la manière décrite à l'épreuve d'activité, a une probabilité de 0,5 de déterminer une encéphalite spécifique mortelle chez une souris d'une race sensible et âgée de 3 à 6 semaines.

Lot de vaccin. Matériel préparé au cours d'une même opération et ayant une composition uniforme.

Système des lots de semence (Seed-lot system). C'est le système qui consiste à traiter une quantité de virus simultanément comme un « lot » de composition uniforme et à partir duquel on prélève du matériel pour les passages ultérieurs. Le *lot de semence primaire* est celui sur lequel on prélève du matériel pour l'inoculation de tous les *lots de semence secondaire*. Les *lots de semence secondaire* consistent en matériel ayant subi un passage de plus que le *lot de semence primaire*. Pour l'inoculation de cultures destinées à la production du vaccin, le matériel est prélevé sur les *lots de semence secondaire* ; aucun vaccin ne doit s'éloigner de plus de deux passages du *virus de semence primaire*.

---

[1] Voir Annexe 2, section 7, page 22.

Date de fabrication. C'est la date à laquelle le *lot de vaccin* a subi avec succès la première épreuve d'activité. Elle se situe à la fin d'une période variable après la préparation du produit, dépendant des conditions de fabrication et des demandes de vaccin.

Date de délivrance. C'est la date à laquelle commence la distribution d'un *lot de vaccin.*

Date de distribution. C'est la date à laquelle est distribuée une fraction donnée d'un lot.

Date limite d'utilisation. C'est la date après laquelle le vaccin distribué ne doit plus être utilisé.

I. Spécifications minimums des vaccins pour les voyages internationaux

A. Vaccin antiamaril pour injection sous-cutanée

1. Le *vaccin* doit être immunogène et être constitué par une souche vivante de virus amaril modifié, d'un type tel que, dans des essais bien conduits ayant porté sur au moins 100 individus *non immuns*, il ne reste, après l'injection sous-cutanée, pas plus de 5 % de sujets non immunisés.

2. Le virus vaccinal doit être d'un type non transmissible d'homme à homme par les moyens naturels d'infection, y compris la piqûre d'un insecte vecteur.

3. Le *vaccin* doit être d'un type qui protège contre la fièvre jaune pendant une période débutant au plus tard neuf jours après la vaccination et durant au moins six années après celle-ci.

4. Le *vaccin* ne doit contenir aucun agent pathogène étranger que l'individu vacciné pourrait transmettre à des humains ou à des animaux (voir Partie II).

5. Le *vaccin préparé* ne doit pas contenir moins de 1000 DL_{50} *souris* par dose de virus-vaccin amaril.

6. Chaque *lot de vaccin* doit avoir fait l'objet d'une épreuve d'activité dans les six mois précédant la *date de délivrance* ; puis, si la distribution du lot n'est pas terminée lors de la *date limite d'utilisation*, à des intervalles égaux à la période comprise entre la *date de distribution* et la *date limite d'utilisation.*

L'épreuve d'activité doit être exécutée comme suit :

a) Prélever trois ampoules au hasard sur un *lot de vaccin.*

b) Le *vaccin préparé* pour administration est appelé vaccin non dilué. Il doit être maintenu à la température de 20°C à 30°C pendant 20 mi-

nutes avant d'être dilué. Faire les dilutions au 1/10, au 1/100, au 1/1000, au 1/10 000 et au 1/100 000 avec le contenu de chaque ampoule, en employant comme diluant 0,75 % de la Fraction V de l'albumine de bœuf en solution isotonique de chlorure de sodium dans un tampon phosphaté (pH 7,4).

c) Commencer l'inoculation des souris aussitôt après avoir fait les dilutions. Utiliser à cet effet des souris d'une haute sensibilité au virus, âgées de 3 à 6 semaines. Injecter par voie intracérébrale, sous anesthésie à l'éther, les dilutions du vaccin à trois séries de souris. La dose administrée sera de 0,03 ml ; chaque dilution sera inoculée à six souris au moins.

d) Mettre les souris en observation pendant 21 jours. Noter les morts que l'on estime provoquées par l'infection typique due au virus amaril. (Les souris paralysées, mais vivantes, au 21e jour seront comptées comme survivantes dans les calculs.)

e) Après la période d'observation, calculer le point terminal de mortalité 50 % pour les trois séries par la méthode de Reed & Muench.[9]

f) L'activité du vaccin est exprimée en DL_{50} *souris* par dose humaine et déterminée en calculant la moyenne géométrique des trois points terminaux obtenus par l'essai des trois ampoules du même lot de vaccin.

g) Si deux des trois points terminaux diffèrent de 2,5 $\log_{10}$ ou plus, l'essai devra porter sur sept autres ampoules. Si l'une des dix ampoules a un titre inférieur à 1000 DL_{50} *souris* par dose humaine, le lot est à condamner. Si le lot est satisfaisant, l'activité du vaccin est exprimée par la moyenne géométrique des taux de DL_{50} *souris* par dose humaine.

7. Pendant la période comprise entre la *date de délivrance* et la *date de distribution*, le *vaccin* doit être constamment maintenu à une température inférieure à –5°C.

8. La période comprise entre la *date de distribution* et la *date limite d'utilisation* sera déterminée par les conditions d'emmagasinage (voir plus bas le paragraphe 11 *f*), mais ne doit pas être supérieure à un an.

9. Les conditions d'emmagasinage, y compris le transport, doivent être telles qu'à la *date limite d'utilisation* le *vaccin préparé* reste conforme à la Spécification minimum 5.

10. Une étiquette imprimée ou collée sur chaque ampoule portera :

a) les mots « vaccin contre la fièvre jaune » ;

b) le numéro du lot et la *date limite d'utilisation* ;

c) le nom du fabricant, convenablement abrégé si nécessaire.

11. Des instructions accompagnant chaque envoi devront porter :

a) les mots « vaccin vivant pour injection sous-cutanée » ;

b) la mention : « Ce vaccin est conforme aux spécifications minimums du vaccin antiamaril pour emploi par voie sous-cutanée en vue des voyages internationaux, énoncées dans la Partie I de l'Annexe I du Rapport technique de l'OMS N° 136 » ;

c) le volume et la nature du diluant à ajouter, le mode d'emploi du *vaccin préparé*, notamment en ce qui concerne la température à laquelle il doit être conservé, et le délai dans lequel il doit être administré ;

d) le volume de la dose et les mots : « La dose doit être la même pour les personnes de tous âges » ;

e) le nombre de DL_{50} *souris* par dose ;

f) l'indication des conditions d'emballage et d'expédition ;

g) le nom et l'adresse du fabricant.

B. Vaccin antiamaril pour scarification cutanée

Les spécifications minimums sont les mêmes que pour le vaccin administré par injection, sous réserve des modifications suivantes :

1) Dans la Spécification minimum 1, remplacer « injection sous-cutanée » par « scarification cutanée ».

2) Dans la Spécification minimum 5, remplacer « 1000 DL_{50} *souris* par dose de virus-vaccin amaril » par « 500 000 DL_{50} *souris* par ml ».

3) Dans la Spécification minimum 6, sous *b*), lire « Le *vaccin préparé* pour administration est appelé vaccin non dilué. Si cela est nécessaire, on peut *préparer* le *vaccin* en employant un diluant (voir ci-dessous) à condition que des expériences bien conduites aient établi que l'excipient employé n'est pas nocif pour le virus vaccinal. Faire des dilutions au 1/1000, 1/10 000, 1/100 000, 1/1 000 000, 1/10 000 000 . . . ».

4) Dans la Spécification minimum 6, sous *c*), au début de la deuxième phrase, lire « Trois séries de souris d'une souche sensible, âgées de 3 à 6 semaines, sont inoculées par voie intracérébrale, sous anesthésie à l'éther, avec les dilutions de vaccin 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7}. La dose . . . ».

5) Dans la Spécification minimum 6, sous *g*), lire « Si deux des trois points terminaux calculés diffèrent de 2,5 $\log_{10}$ ou plus, sept autres ampoules doivent être éprouvées. Si une des dix ampoules a un titre tel que la contenance est inférieure à 500 000 DL_{50} *souris* par ml, le lot doit être condamné. Si le lot est satisfaisant, l'activité du vaccin sera exprimée par la moyenne géométrique des DL_{50} *souris* par ml.

6) Dans les Spécifications minimums 11 *a*) et 11 *b*), remplacer « inoculation sous-cutanée » par « scarification cutanée ».

7) Dans la Spécification minimum 11 *d*), supprimer « le volume de la dose, et ».

8) Dans la Spécification minimum 11 *e*) au lieu de « par dose », lire « par ml ».

II. Normes d'innocuité

A. Vaccin antiamaril pour injection sous-cutanée

1. Le *vaccin* et les *lots de semence* ne doivent contenir ni protéine humaine ni sérum surajouté.

2. Le virus doit être cultivé sur embryon de poulet. Les œufs doivent provenir de poules exemptes de tout agent pathogène pour l'homme. A partir des œufs auxquels le virus a été inoculé, on ne doit récolter que les embryons parfaitement normaux et vivants. L'âge de l'embryon récolté doit être calculé depuis la mise de l'œuf en couveuse et ne doit pas dépasser 12 jours. L'inclusion des têtes d'embryon dans la préparation de la pulpe est facultative.

3. Le *vaccin* doit être préparé selon le *système des lots de semence*. Des *lots de semence primaire* et *secondaire* doivent être préparés.

4. Il ne faut livrer aucun *vaccin* qui soit séparé par plus d'un passage du *lot de semence* ayant subi avec succès toutes les épreuves prescrites ci-après.

5. Des épreuves d'innocuité seront faites sur les *lots de semence primaire* et *secondaire* et sur tous les *lots de vaccin*. Les *lots de semence* doivent subir les épreuves d'innocuité *a*) et *b*), et chaque *lot de vaccin* doit subir l'épreuve d'innocuité *b*).

a) *Epreuve d'innocuité sur le singe*

Les singes doivent être de l'espèce *Macaca mulatta* (*Macacus rhesus*) et avoir été reconnus *non immuns* immédiatement avant l'injection du virus de semence. Ils doivent être sains et ne pas avoir été inoculés. Il ne faut pas employer moins de dix singes par épreuve. On utilisera pour l'épreuve un volume de 0,25 ml ne renfermant pas moins de 5000 DL_{50} *souris* calculé au moyen d'un titrage effectué selon la méthode décrite à l'épreuve d'activité. La dose d'épreuve sera injectée dans le lobe frontal de chaque animal. Les singes seront mis en observation pendant 30 jours au minimum.

1) Le degré de viscérotropisme indiqué par la quantité de virus circulant doit être déterminé comme suit :

Du sérum sanguin prélevé sur chacun des singes d'épreuve les 2e, 4e et 6e jours après inoculation sera injecté, non dilué et dilué à des dilutions de raison 10 aliquotes de 0,03 ml, par voie intracérébrale, à des groupes d'au moins six souris de la même qualité que celles qui sont utilisées pour l'épreuve d'activité. La présence de virus circulant doit être établie dans au moins un échantillon de sérum chez au moins 9 des singes, mais dans aucun cas la DL_{50} *souris* ne devra dépasser 100 pour 0,03 ml. A partir d'un de ces échantillons positifs, l'identification du virus amaril sera faite par un test de neutralisation exécuté avec un sérum immun spécifique vis-à-vis du virus amaril.

2) Il ne faut pas que le manque d'immunisation soit constaté chez plus d'un singe dans les 30 jours après l'injection de la dose d'épreuve.

3) On examinera le degré de neurotropisme indiqué par la fréquence des manifestations cliniques d'encéphalite et des morts. Il ne faut pas que plus de deux des singes d'épreuve présentent une encéphalite manifestée par paralysie ou inaptitude à la station debout, et aboutissant ou non à la mort.

b) Stérilité du vaccin et des lots de semence

1) *Pureté bactériologique*

Exception faite de la présence du virus amaril, le produit doit être stérile et le demeurer à tous les stades de la fabrication. Le *vaccin* et les *lots de semence* seront stériles, leur stérilité étant révélée par des épreuves portant sur le contenu d'au moins trois ampoules choisies au hasard lorsque le nombre total d'ampoules remplies est de 100 ou moins, plus une ampoule supplémentaire pour chaque groupe supplémentaire de 50 ampoules remplies. Sur chaque ampoule, on n'examinera pas moins de l'équivalent de cinq doses humaines ou bien on examinera le contenu total de l'ampoule si elle renferme moins de cinq doses humaines. On fera des cultures en double et on les mettra à l'étuve à 37°C et à 22°C, en employant un bouillon dextrosé à la fois dans des tubes pour culture en aérobiose et en anaérobiose ainsi que des milieux de Brewer ou de Linden au thioglycolate. On utilisera aussi une gélose au sang cuit inclinée pour déceler les contaminations. Les cultures seront mises en observation pendant 10 jours. Si l'un quelconque des tubes ensemencés est contaminé, on peut recommencer l'épreuve avec le même nombre d'ampoules, et un lot sera rejeté si le même type d'organisme apparaît

dans plus d'une épreuve, mais aucun lot ne sera considéré comme satisfaisant tant que l'épreuve définitive n'aura pas prouvé l'absence de souillure tout au long des opérations.

2) *Epreuve d'innocuité sur le cobaye pour la mise en évidence d'agents pathogènes étrangers*

L'équivalent de 8 à 10 doses humaines sera injecté par voie intrapéritonéale à deux ou plus de deux cobayes sains, pesant de 300 à 500 g. Ces animaux doivent rester sains pendant 21 jours. Si l'un et l'autre présentent des réactions, la totalité du *lot de vaccin* ou du *lot de semence* sera considéré comme à rejeter. Si l'un seulement des animaux présente une réaction, on renouvellera l'épreuve sur trois animaux; si cette fois, l'un des trois animaux présente une réaction, le produit est à rejeter.

6. Chaque dose de *vaccin préparé* ne doit pas renfermer plus de 0,25 mg d'azote protéique.

7. Le *vaccin* sera placé dans des ampoules scellées.

8. Les instructions accompagnant le vaccin spécifieront qu'il doit être employé moins de trois heures après l'ouverture de l'ampoule.

9. Quand un vaccin et son mode de production sont conformes aux spécifications énoncées à la Partie II A, la mention suivante devra apparaître dans les instructions jointes : « Ce vaccin antiamaril pour injection sous-cutanée a subi les épreuves d'innocuité conformément à la Partie II de l'Annexe 1 du Rapport technique de l'OMS N° 136. »

B. Vaccin antiamaril pour scarification cutanée

On appliquera les spécifications minimums indiquées pour le vaccin antiamaril administré par injection sous-cutanée, sous réserve des modifications suivantes :

1) Dans la Spécification minimum 2, lire « Le virus peut être cultivé sur des tissus d'animaux ou sur des animaux, y compris l'embryon de poulet ; mais les élevages ou réserves d'où proviennent ces animaux doivent être exempts d'agents pathogènes, susceptibles d'être transmis à l'homme par scarification de la peau. »

2) Dans la Spécification minimum 5, remplacer le premier alinéa par « Des épreuves d'innocuité seront faites sur les *lots de semence primaire* et *secondaire* et sur tous les *lots de vaccin*. Les *lots de semence* doivent satisfaire à toutes les épreuves d'innocuité décrites sous *a*) et *b*), et chaque *lot de vaccin* doit satisfaire aux épreuves d'innocuité *b*) 1) et 2). A des intervalles de six

mois au plus, une épreuve d'innocuité *b*) 3) sera pratiquée sur au moins un *lot de vaccin.* »

3) A la fin de la Spécification minimum 5, insérer le texte suivant :

« 3) *Epreuve d'innocuité sur le singe par la mise en évidence d'agents pathogènes étrangers.* On emploiera au moins deux singes *immuns* contre le virus amaril et bien portants, auxquels il n'aura été précédemment inoculé aucun virus autre que le virus amaril. La dose d'épreuve consistera en 0,25 ml ne renfermant pas moins de 5000 DL_{50} *souris* et elle sera inoculée dans le lobe frontal de chaque animal. Les singes seront mis en observation pendant 30 jours. Ils devront rester bien portants et ne pas avoir de fièvre (température rectale inférieure à 40°C). Aucun germe de quelque nature que ce soit ne devra être isolé dans les échantillons de sérums prélevés sur les singes aux 2e, 4e, 6e et 8e jours, lorsque ces sérums non dilués sont injectés à des souris sensibles par voie intracérébrale (0,03 ml), ainsi qu'il est indiqué en *a*) 1). Si un singe tombe malade, on répétera l'épreuve en employant trois autres singes *immuns*, qui tous trois devront rester bien portants. Si cette épreuve n'est pas satisfaisante, on rejettera le lot, et les lots suivants seront éprouvés de la même façon jusqu'à ce que deux lots au moins aient satisfait à l'épreuve. »

4) La Spécification minimum 6 n'est pas applicable au vaccin par scarification.

5) Dans la Spécification minimum 9, au lieu de « Partie II A », lire « Partie II B », et remplacer « injection sous-cutanée » par « scarification cutanée ».

III. Recommandations pour la fabrication du vaccin antiamaril administré par injection sous-cutanée

Les recommandations suivantes reprennent en partie les Normes de l'UNRRA [2] et sont en partie nouvelles.

1. Le mode de préparation doit être essentiellement celui qui est décrit dans les rapports.[3, 5-8, 10, 11]

2. La semence primaire de virus sera constituée par la souche 17D de virus amaril provenant d'un repiquage compris entre le 200e et le 300e et cultivée sur une culture de tissu d'embryon de poulet [1] ou sur un œuf de poulet embryonné.

3. Les *lots de semence primaire* et *secondaire* doivent être cultivés sur œufs de poulet embryonnés.

4. Le *vaccin* et les *lots de semence* doivent, aussitôt que possible après la récolte, être desséchés à l'état congelé et sous vide poussé dans l'ampoule définitive. Le *vaccin* et les *lots de semence* doivent renfermer moins de 1,0 % d'eau, si possible moins de 0,5 %, le contrôle étant effectué par la méthode à l'anhydride phosphorique.

5. Lors de la récolte des embryons de poulet, le jus de la *pulpe d'embryon* renfermera suffisamment de virus pour que, après dessiccation et réhydratation à son volume primitif, il ne contienne pas moins de 150 000 DL_{50} *souris* par ml.

6. Dans l'épreuve d'innocuité sur le singe (Partie II A, section 5 *a*), page 15), l'apparition et la durée de la réaction fébrile, non plus que les symptômes ou l'anatomie pathologique, ne doivent indiquer de changement dans les propriétés du virus.[4]

7. Les ampoules contenant le vaccin doivent être scellées à la flamme, être de taille appropriée et être faites d'un verre de la meilleure qualité possible, surtout en ce qui concerne la résistance aux fluctuations de température et aux chocs, ainsi que la réduction de l'alcalinité.

8. La plus grande prudence sera de mise chaque fois qu'on s'écartera de ces recommandations, tout écart pouvant aboutir à un vaccin qui ne satisfait pas aux spécifications minimums des Parties I et II ou qui serait inacceptable pour d'autres raisons.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Berge, T. D. & Hargett, M. V. (1942) *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, **57**, 652
2. *Epidem. Inform. Bull. (UNRRA)*, 1945, **1**, 365
3. Fox, J. P., Kossobudzki, S. L. & Fonseca da Cunha, J. (1943) *Amer. J. Hyg.*, **38**, 113
4. Fox, J. P. & Penna, H. A. (1943) *Amer. J. Hyg.* **38**, 152
5. Hargett, M. V. & Burruss, H. W. (1945) *Amer. J. trop. Med.*, **25**, 19
6. Hargett, M. V., Burruss, H. W. & Donovan, A. (1943) *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, **58**, 505
7. Panthier, R. (1956) *Bull. Soc. Path. exot.*, **49**, 616
8. Penna, H. A. (1956) In : *La vaccination antiamarile*, Genève, p. 67 (*Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies*, N° 30)
9. Reed, L. J. & Muench, H. (1938) *Amer. J. Hyg.*, **27**, 493
10. Smith, H. H. (1951) In : Strode, G. K., ed. *Yellow Fever*, New York, Toronto & London, p. 612
11. Theiler, M. & Smith, H. H. (1937) *J. exp. Med.* **65**, 767

Annexe 2

TECHNIQUES NORMALISÉES RECOMMANDÉES POUR L'EXÉCUTION DE L'ÉPREUVE DE NEUTRALISATION DU VIRUS AMARIL PAR LES SÉRUMS DES PRIMATES (ÉPREUVE DE SÉROPROTECTION DE LA SOURIS)

1. *Virus*

La souche recommandée est la souche neurotrope adaptée du virus amaril, généralement connue sous le nom de neurotrope française. Le nombre de passages doit être élevé, les 200 derniers passages au moins ayant été faits par voie intracérébrale sur la souris. Le virus de stock consiste en une suspension de cerveau de souris dans un sérum non immun et non dilué, d'homme ou de singe, inactivé par la chaleur, la suspension étant clarifiée par centrifugation, desséchée à l'état congelé sous vide, conservée ensuite à une température inférieure à –20°C. Le virus lyophilisé, puis réhydraté, ne doit pas contenir moins de 10^6 DL_{50} *souris* par 0,03 ml.

2. *Milieu de dilution du virus*

Soluté à 0,75 % de la Fraction V d'albumine de bœuf en solution isotonique, tamponnée phosphatée, de chlorure de sodium, de pH 7,4, préparé au moyen d'eau purifiée soit par passages sur résines échangeuses d'ions, soit par distillation sur verre.

3. *Sérum non immun*

Sérum ou mélange de sérums d'origine humaine ou simienne, reconnu, à la suite d'une épreuve de protection, dépourvu d'anticorps antiamarils et vérifié au moyen d'une épreuve de protection quantitative, décrite ci-après par comparaison avec un sérum non immun de référence.

4. *Immun-sérum*

Sérum ou mélange de sérums prélevé six mois au moins après l'inoculation d'un ou de plusieurs singes immunisés au moyen d'une injection unique de la souche neurotrope française ou d'un virus pantrope non modifié du virus amaril. Le pouvoir neutralisant de ce sérum aura été déterminé par un titrage au moyen d'une épreuve de protection, décrite ci-après par comparaison avec un sérum immun de référence.

5. *Souris*

Les souris employées pour l'épreuve devront être en bonne santé, âgées de 4 à 6 semaines, appartenant à une souche hautement sensible à l'inoculation intracérébrale du virus amaril. Elles proviendront d'un mélange de plusieurs portées et seront employées par groupes ne comportant pas moins de six animaux.

6. *Technique de l'épreuve*

a) Données générales. Deux ampoules ou plus de virus sont réhydratées et mélangées dans un volume du milieu de dilution égal à dix fois le volume originel du virus en suspension dans les ampoules et maintenues à la température du laboratoire pendant 15 minutes. Les dilutions suivantes sont préparées selon les besoins en employant le même milieu de dilution. Les sérums et toutes les dilutions qui seraient requises pour l'épreuve sont mesurés à l'avance dans des récipients séparés et l'on ajoute à chacun d'eux un volume égal de la dilution convenable du virus. Aucun mélange virus-sérum ne doit rester à la température du laboratoire plus de 15 minutes avant d'être placé à l'étuve. Les mélanges virus-sérum sont incubés à 37°C pendant une heure, puis refroidis au bain-marie glacé. Les inoculations commencent alors immédiatement et sont exécutées dans le plus bref délai possible. Un groupe de souris au moins doit être inoculé par voie intracérébrale avec chaque mélange virus-sérum, chaque souris recevant 0,03 ml ; au moins deux groupes de souris recevront chacun des mélanges témoins décrits ci-après. Les souris inoculées seront observées pendant 10 jours.

b) Témoins. Le volume préparé des mélanges virus-sérum pour tous les témoins devrait être suffisant pour permettre l'inoculation de 12 souris au moins.

Pour les témoins de la dose d'épreuve, on préparera au moins cinq dilutions à raison 10 du virus (devant en principe couvrir la gamme s'étendant d'une mortalité 100 % à une survie 100 %) auxquelles on ajoutera dans des récipients séparés un volume égal d'immun-sérum non dilué.

Pour les témoins du pouvoir neutralisant des sérums et de la spécificité du virus, on préparera des dilutions à raison 4 de l'immun-sérum dans du sérum non immun non dilué, de façon à couvrir en principe la gamme s'étendant de la neutralisation complète à l'absence de neutralisation de la dose de virus décrite ci-après ; à chacune de ces dilutions on ajoutera un volume égal de la dilution appropriée de virus.

Les titres du virus et des anticorps seront déterminés par la méthode de Reed & Muench.

Schéma de l'épreuve dans le cas où le titre supposé du virus serait en sérum non immun de $10^{6,5}$

	Dilutions de virus à ajouter
Sérum non immun non dilué	10^{-4} 10^{-5} 10^{-6} 10^{-7} 10^{-8} (Inoculer 12 souris avec chacun des 5 mélanges)
	Dilutions
Sérum immun, supposé de titre 1/64	1/1 1/4 1/16 1/64 1/256 1/1024 Ajouter dans chaque récipient un volume égal d'une dilution de virus à $10^{-4,5}$ (inoculer 12 souris avec chacun des 6 mélanges)

Une quantité suffisante de dilution de virus à $10^{-4,5}$ est préparée pour servir à inoculer les témoins et pour ajouter à tous les sérums éprouvés.

c) *Epreuve qualitative*. En prenant comme guide les résultats des essais préliminaires des suspensions de virus, on prépare une dilution de virus telle que, après mélange avec le sérum et incubation d'une heure, cette suspension virulente contienne, au moment de l'inoculation, environ 100 DL_{50} souris (75-300 DL_{50}) par 0,03 ml. Pour l'épreuve qualitative, cette dilution de virus est ajoutée en volume égal à chaque sérum éprouvé. On ajoutera la même dilution du virus à l'immun-sérum et à ses dilutions pour servir de témoin du pouvoir neutralisant et de la spécificité du virus.

d) *Epreuve quantitative*. L'épreuve quantitative sur des sérums reconnus ou supposés pourvus d'anticorps peut être faite en préparant des dilutions de ces sérums de la même manière que pour le témoin de l'immun-sérum, et en ajoutant à chaque dilution un volume égal de la suspension de virus mentionnée ci-dessus en *c*).

7. *Interprétation des résultats*

a) Les morts apparaissant avant le 4e jour et les morts considérées comme de nature non spécifique ne seront pas retenues pour le calcul des résultats.

b) La validité de l'épreuve du point de vue de l'évaluation de la virulence doit être déterminée par le titrage du virus dans le sérum non immun. Si le titre est tel que la dose ayant servi à l'épreuve a été de 75 à 300 DL_{50} souris, les résultats seront valables, qu'il s'agisse de neutralisation ou de non neutralisation. Dans le cas où la dose de virus a été inférieure à 75 DL_{50} souris, seuls les résultats négatifs seront valables : les sérums qui ont provoqué la neutralisation seront à soumettre à une nouvelle épreuve. Dans le cas où la dose de virus a été supérieure à 300 DL_{50} souris, seuls les résultats positifs seront valables.

c) La spécificité de la neutralisation exercée par les sérums éprouvés et l'absence de contamination pathogène dans la préparation du virus

doivent être jugées d'après l'effet neutralisant exercé par l'immun-sérum témoin.

d) Les résultats des sérums éprouvés doivent être évalués conformément au tableau ci-dessous :

Nombre de souris vivantes le 3ᵉ jour	*Nombre de souris vivantes le 10ᵉ jour*		
	Résultats négatifs (sérum non protecteur)	*Résultats douteux*	*Résultats positifs (sérum protecteur)*
4	0	1–3	4
5	0–1	2–3	4–5
6	0–1	2–4	5–6
7	0–2	3–4	5–7
8	0–2	3–5	6–8
9	0–2	3–6	7–9
10	0–3	4–6	7–10
11	0–3	4–7	8–11
12	0–3	4–8	9–12

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

Rapports récents ou en préparation :	Prix Fr. s.	Prix s. d.	Prix $
Nº 122 **Le rôle de l'hôpital dans les programmes de protection de la santé** Premier rapport du Comité d'experts de l'Organisation des Soins médicaux	1,—	1/9	0,30
Nº 123 **Comité d'experts du Paludisme** Sixième rapport	2,—	3/6	0,60
Nº 124 **Comité mixte FAO/OMS d'experts de l'Hygiène du Lait** Premier rapport	2,—	3/6	0,60
Nº 125 **Comité d'experts des Insecticides** Septième rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 126 **La prévention du rhumatisme articulaire aigu** Deuxième rapport du Comité d'experts des Maladies rhumatismales	1,—	1/9	0,30
Nº 127 **Comité d'experts de la Standardisation biologique** Dixième rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 128 **Le service de laboratoire de santé publique** Premier rapport du Comité d'experts des Méthodes des Laboratoires de Santé publique	2,—	3/6	0,60
Nº 129 **Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires** Premier rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires	1,—	1/9	0,30
Nº 130 **L'épilepsie juvénile** Rapport d'un groupe d'étude		*En préparation*	
Nº 131 **Le traitement médical et social des toxicomanes** Rapport d'un groupe d'étude	1,—	1/9	0,30
Nº 132 **Conférence du Paludisme pour les Régions de la Méditerranée orientale et de l'Europe** Rapport		*En préparation*	
Nº 133 **Comité d'experts des Statistiques sanitaires** Cinquième rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 134 **L'hôpital psychiatrique, centre d'action préventive en santé mentale** Cinquième rapport du Comité d'experts de la Santé mentale	1,—	1/9	0,30
Nº 135 **Comité mixte OIT/OMS de la Médecine du Travail** Troisième rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 136 **Comité d'experts du Vaccin antiamaril** Premier rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 137 **La mesure des niveaux de santé** Rapport d'un groupe d'étude		*En préparation*	
Nº 138 **L'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques** Rapport d'un groupe d'étude	1,—	1/9	0,30
Nº 139 **Conférence africaine sur la Bilharziose** Rapport		*En préparation*	
Nº 140 **Conférence sur la Formation en Santé publique des Praticiens de Médecine générale** Rapport	1,—	1/9	0,30
Nº 141 **Chimiothérapie et chimioprophylaxie dans la lutte contre la tuberculose** Rapport d'un groupe d'étude	1,—	1/9	0,30